

다낭성난소증후군과 인슐린 저항성

연세대학교 의과대학 영동세브란스병원 산부인과학교실

황주연·이병석

Polycystic Ovary Syndrome and Insulin Resistance

Ju Youn Hwang, M.D., Byung Seok Lee, M.D.

Department of Obstetrics and Gynecology, Yongdong Severance Hospital,
Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

Polycystic Ovary Syndrome (PCOS) is a common endocrine disorder characterized by chronic anovulation and hyperandrogenism. The etiology of PCOS is complex and incompletely understood. Accumulating data conclude that hyperinsulinemia and hyperandrogenemia may cause hormonal abnormalities that lead to disturbance of ovarian function. Although insulin resistance is not a part of the diagnostic criteria for PCOS, its importance in its pathogenesis can not be ignored. Excess insulin is capable of stimulating steroidogenesis and therefore excessive androgen production occurs from the theca cell system. Recently, the effects of insulin sensitizer in PCOS patients are being reported and they include the improvement of menstrual pattern, improvement in hyperandrogenism, increased response in ovulation induction and prevention of cardiovascular diseases. Understanding the relation of PCOS and insulin resistance will offer an improvement in treatment of PCOS in the future.

Key Words: Polycystic ovary syndrome, Hyperandrogenism, Insulin resistance, Insulin sensitizer

서론

다낭성 난소 증후군은 1935년 Stein과 Leventhal에 의해 처음으로 보고된 내분비 질환으로 만성 무배란과 고안드로겐증 (hyperandrogenism)을 특징으로 한다.¹ 그 발생원인은 복잡하여 아직 완전하게 밝혀져 있지 않은 상태이나 현재까지의 연구에 의하면 고인슐린혈증과 고안드로겐증에 의한 호르몬 불균형으로 난소의 기능 이상이 초래되는 것으로 이해되고 있다. 다낭성 난소 증후군은 그 임상 증후군과 검사 소견이 다양한 형태로 나타나는데 2003년 ASRM/ESHRE Rotterdam consensus를 통하여 "PCOS diagnostic

criteria"가 설정되었다. 진단 기준은 다음 3가지 중 2가지 이상을 만족해야 한다. 1) 희발성 배란 또는 무배란 2) 고안드로겐증의 임상적 그리고/또는 생화학적 증거 3) 다낭성 난소. 이와 동시에 선천성 부신 증식증, 안드로겐-분비 종양, Cushing 증후군 등과 같은 다른 원인을 제외해야 한다 (Table 1). 본 회의에서는 또한 다낭성 난소 증후군의 진단과 치료를 위한 인슐린 저항성 검사는 불필요하다는 것과 신체 질량 지수 (BMI)가 27 kg/m^2 를 초과하는 비만 여성에서는 당 부하검사를 포함한 대사성 증후군에 대한 검사를 실시할 것을 명시하였다.²

고인슐린혈증은 다낭성 난소 증후군의 진단 기준 항목은 아니지만 난소의 과도한 안드로겐 합성 및 간에서의 성호르몬 결합 단백질 (sex hormone-binding globulin, SHBG) 감소 등의 기전을 통하여 다낭성 난

접수일 : 2005. 11. 29.
교신저자 : 이병석
E-mail: dr222@yumc.yonsei.ac.kr

Table 1. 2003 Rotterdam consensus를 통해 개정된 다낭성 난소 증후군 진단기준

1990 진단기준 (1과 2 모두 포함)

1. 만성 무배란과
2. 다른 원인을 배제한 고안드로겐증의 임상적 그리고/또는 생화학적 증거

2003 개정된 진단기준 (3개 중 2개 만족)

1. 희발성배란 또는 무배란
2. 고안드로겐증의 임상적 그리고/또는 생화학적 증거
3. 다낭성 난소
다른 가능한 원인을 모두 배제한다. (선천성 부신 증식증, 안드로겐-분비 증양, Cushing 증후군)

Note: 향후 추가적인 평가를 위하여 진단 기준을 적용한 이유를 자세히 기술하도록 한다.

소 증후군 발생에 중요한 원인을 제공한다. 최근 발표된 몇몇 연구에 의하면 다낭성 난소 증후군 환자에게 인슐린 반응 개선제 (insulin sensitizer)를 투여할 경우 월경 주기 개선, 고안드로겐증 개선, 배란 유도에 대한 반응 개선 및 심혈관 질환 예방의 효과가 있다고 한다. 따라서 인슐린에 대한 저항성을 감소시키는 것이 다낭성 난소 증후군의 치료에 매우 중요한 것으로 생각되고 있다. 이에 본 저자들은 현재까지 진행된 연구 결과와 문헌들을 고찰하여 다낭성 난소 증후군과 인슐린 저항성과의 관계 및 인슐린 반응 개선제를 이용한 치료에 대하여 종합적으로 기술하고자 한다.

본 론

1. 다낭성 난소 증후군의 발생기전

다낭성 난소 증후군은 비만, 당뇨, 고혈압, 무배란, 불임 및 다모증 등의 다양한 임상 양상을 띠는 증후군으로 그 발생기전은 아직 확실하게 밝혀지지 않았다. 다낭성 난소 증후군에서 고안드로겐증이 발생하는 기전은 다양한데, 대표적인 원인으로는 GnRH에 대한 성선 자극 호르몬 (gonadotrophin)의 과민성 (hypersensitivity)과 GnRH 분비의 pulse frequency의 증가, 그리고 황체 호르몬 (LH), 인슐린 및 P450c17에 의한 theca-interstitial cell의 과민성을 들 수 있겠다.^{3,4} 이러한 기전들은 모두 난소에서 안드로겐의 합성 및 분비를

촉진하여 고안드로겐증을 유발한다. 또한 다낭성 난소 증후군 환자의 70-75%에서 인슐린 저항을 보이는데 이러한 인슐린의 비정상적 분비와 작용이 고안드로겐증과 밀접한 관계를 갖는다.

난소는 인슐린에 쉽게 저항성을 나타내는 다른 조직과 달리 수용체의 작용으로 인슐린에 지속적인 반응을 나타낸다. 따라서 인슐린 저항성이 증가되어 있는 다낭성 난소 증후군 환자의 경우 혈중의 과도한 인슐린에 의하여 theca cell로부터 지속적인 스테로이드와 안드로겐이 생성되는 것이다. 또한 인슐린은 간에서의 성 호르몬 결합 단백질 (SHBG)을 감소시켜 유리 테스토스테론 (free testosterone)을 증가시킨다.⁵ 이렇게 과도하게 분비된 안드로겐의 기질은 성장하는 난포에서 미성숙한 고에스트로겐 상태를 유발하게 되어 난포의 성장을 중지시키고 따라서 aromatization 장애가 초래된다.

2. 다낭성 난소 증후군과 인슐린 저항성

고인슐린혈증과 다낭성 난소 증후군과의 관계는 1980년 Burghen 등에 의하여 처음 제시되었는데 이들은 다낭성 난소 증후군 환자에서 인슐린, androstenedione 그리고 testosterone 사이에 특이한 상관관계가 있다는 것을 보고하였다.⁶ 그 이후 1988년 Barbieri 등에 의해서 고인슐린혈증과 다낭성 난소 증후군 사이의 병태 생리적인 관계가 정리되었다.⁵ 즉, 다낭성 난소 증후군 환자의 경우, 만성적인 고인슐린혈증에 의하여 난소에

서 생성, 분비되는 안드로겐이 과도하게 높은 상태를 유지하게 되고 동시에 혈중 성호르몬 결합 단백질 (SHBG)의 농도가 감소하여 혈중 유리 testosterone의 농도가 상승되는 것이다. 이후에 발표된 연구들에 의해 고인슐린혈증의 원인은 인슐린 저항성이라는 것이 밝혀졌는데 인슐린 저항성의 발생률은 인종적 차이나 측정 방법에 따라 25-70%까지 다양하게 나타난다.⁷ 또한 다낭성 난소 증후군이 있으나 비만이 없는 여성들에서는 10% 미만에서 인슐린 저항성을 보이는 반면 비만이 있거나 과체중인 다낭성 난소 증후군 환자들에서는 그 빈도가 크게 증가한다.^{8,9} 그러나 최근 연구에서는 인슐린 저항성이 없는 non-obese 환자의 경우에도 포도당의 이용률은 저하되어 있다는 보고가 있다.¹⁰

다낭성 난소 증후군에서 어떠한 기전으로 인슐린 저항성이 나타나는지는 아직 명확하게 밝혀진 것이 없으나 인슐린 수용체의 감소, 인슐린 수용체 결합의 장애 그리고 인슐린의 signaling 장애 등 세 가지로 나누어 볼 수 있다. 이 중에서 현재 가장 보편적으로 받아들여지는 원인은 인슐린의 signaling 과정에서 나타나는 인슐린 수용체의 serine phosphorylation이다.

인슐린 수용체는 각각 2개의 α β -dimer를 갖는 heterotetramer를 이루는 형태로 α -subunit은 ligand 결합 부위이고 β -subunit은 ligand-activated tyrosine kinase이다. 이 수용체들은 ligand binding이 있으면 수용체 자체의 β -subunit에 존재하는 tyrosine이 autophosphorylation되어 신호를 전달한다. 이 신호는 4개의 insulin receptor substrate (IRS)라는 단백질에 전달되고 bind signaling molecule인 phosphatidylinositol3-kinase (PI3-k)를 통하여 downstream으로 전달된다. PI3-k를 통해 전달된 신호에 의하여 포도당의 이동, glycogen 합성 및 단백질 합성이 일어난다. 그러나 만약 정상적으로는 phosphorylation이 일어나지 않는 serine에 phosphorylation이 발생하면 tyrosine phosphorylation이 억제된다 (Fig. 1).^{11,12} Dunaif 등은 다낭성 난소 증후군 환자의 fibroblast 50%에서 인슐린 수용체의 autophosphorylation이 감소되어 있다고 보고하였

다.¹³ 이렇게 정상적인 tyrosine phosphorylation이 억제되면 인슐린의 작용이 저하되고 이에 따라 포도당의 이동과 glycogen합성에 장애가 생긴다. 또한 인슐린 수용체의 serine phosphorylation은 직접적으로 P450c17의 활성도를 증가시켜 안드로겐의 합성을 증가시킨다.¹⁴ 따라서 인슐린 수용체의 serine phosphorylation은 다낭성 난소 증후군에서 보이는 인슐린 저항성과 고안드로겐증을 동시에 설명해 준다.¹⁵ 최근에는 다낭성 난소 증후군 환자에서 IRS-1-associated phosphatidylinositol3-kinase의 활성도가 감소한다는 보고도 있다.¹⁶

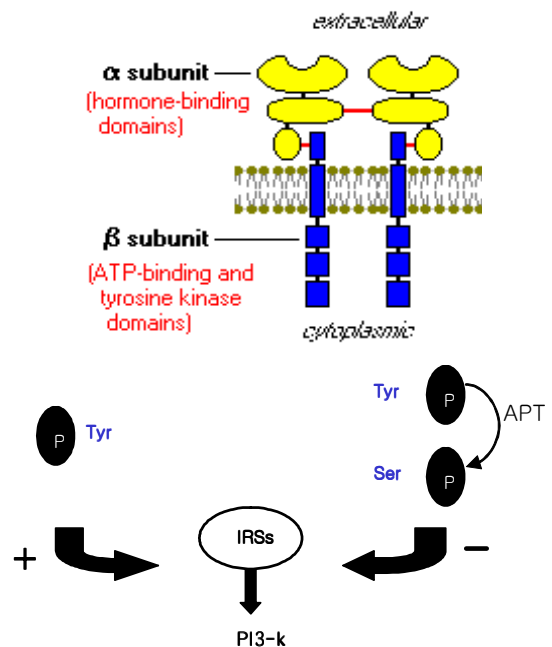


Fig. 1. 인슐린 수용체와 ligand결합에 의하여 tyrosine site의 phosphorylation이 일어날 경우 IRSs를 통하여 PI3-k로 신호가 전달되고 정상적인 당대사가 일어나지만 serine phosphorylation이 일어나는 경우 신호 전달에 장애가 생겨 포도당 이동과, glycogen의 합성장애 및 단백질 합성에 문제가 생긴다.

인슐린 저항성을 측정하는 방법에는 oral glucose tolerance test, insulin tolerance test, frequently sampled IV glucose tolerance test (FSIVGTT), euglycemic hyperinsulinemic clamp procedure,

homeostatic model assessment (HOMA), fasting glucose/insulin ratio, quantitative insulin-sensitivity check index (QUICKI) 등이 있다.

Euglycemic hyperinsulinemic clamp procedure는 인슐린 저항성을 가장 정확하게 측정할 수 있는 방법이다. 이 방법은 혈관 내로 인슐린을 일정한 속도로 주입하면서 혈당 농도를 지속적으로 관찰해야 하기 때문에 특별한 기구와 전문 검사자를 필요로 하며 따라서 연구 목적 외에는 잘 사용되지 않는다. 그 외에도 공복에 혈당과 인슐린 수치를 측정하여 계산하는 방법으로 glucose insulin ratio (GIR), HOMA (glucose \times insulin/22.5), QUICKI ($1/(\log \text{insulin} + \log \text{glucose})$) 등이 있으며 HOMA와 QUICKI는 euglycemic hyperinsulinemic clamp procedure와 높은 상관관계를 보여 널리 사용되고 있는 방법이다 (Table 2).¹⁷ Glucose insulin ratio는 인종에 따라 기준치가 달라져야 한다는 것이 알려지고는 잘 사용되지 않는다.¹⁸ 75 g 당부하 2시간 후에 혈당과 인슐린 농도를 측정하는 2시간 경구 당부하 검사의 경우에는 다음과 같이 진단한다. 2시간 후 혈당 농도 a. 정상 <140 mg/dL, b. 내당능 장애 140–199 mg/dL, c. 인슐린 비의존성 당뇨병 ≥ 200 mg/dL, 2시간 후 인슐린 농도 a. 인슐린 저항성 의증 100–150 $\mu\text{g/mL}$, b. 인슐린 저항성 151–300 $\mu\text{g/mL}$, c. 중증 인슐린 저항성 ≥ 300 $\mu\text{g/mL}$.

3. 다낭성 난소 증후군과 인슐린 반응 개선제

인슐린 저항성과 과인슐린혈증이 다낭성 난소 증후군의 병인에 중요한 역할을 하는 것이 알려지면서 고인슐린혈증을 개선시키는 인슐린 반응 개선제 (insulin sensitizer)에 대한 많은 연구가 이루어지고 있으며 실제로 임상에서 사용되고 있다. 대표적인 제제들은 biaguanides (metformin), thiazolidinediones (troglitazone, rosiglitazone, pioglitazone)이 있으며, 이 외에도 N-acetyl cysteine (NAC), d-chiro-inositol, diazoxide, octreotide, somatostatin analog 등이 있다.

Metformin

Metformin은 제2형 당뇨병 환자에서 혈당 농도를 낮추는 치료제로서 오랫동안 사용되어 왔다.¹⁹ 주작용은 간에서의 포도당 합성을 억제하는 것으로 포도당의 oxidative/nonoxidative 대사작용의 증가와 포도당 이동에 관여하는 GLUT1, 4의 발현 증가 및 그에 의한 포도당의 세포 내 이동 증가에 의하여 말초에서의 포도당 이용도를 증가시키는 것도 중요한 작용기전이다.^{20,21} 결과적으로 인슐린의 농도가 감소하게 되며 이에 더하여 metformin은 인슐린의 수용체 결합을 증가시키고 수용

Table 2. 인슐린 저항성 검사들의 효과비교

	당:인슐린 비율	당부하검사	인슐린 부하검사	FSIVGTT	HOMA	QUICKI
Quantitative	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
Invasive	No	No	Yes	Yes	No	No
Simple	+++	+++	++	++	+++	+++
Economical	Yes	Yes	Yes	No	Yes	Yes
Reproducible	+	+	++	++	+	+
Ability to measure glucose tolerance	+	++	++	++	+	+
Correlation with the clamp	Not good	Not good	Good	Good	Good	Good

체의 tyrosine kinase activity 향상시키는 역할을 하게 된다.²²

다낭성 난소 증후군 환자에서 투여하게 될 경우 전반적으로 인슐린 저항성이 개선되어 고안드로겐증이 감소하고 난소 기능과 월경 주기가 정상화된다. 공복 혈당, 공복 인슐린 농도 감소와 포도당 산화 및 포도당 이용률의 증가를 보고한 연구들이 있는 반면 metformin이 인슐린 저항성을 개선시키지 못한다는 보고들도 있다.^{23,24} 인슐린 저항성 억제제는 개인적인 편차가 크며 다낭성 난소 증후군 환자의 50%에서는 metformin투여 후에도 인슐린 저항성이 개선되지 않는데 이는 특히 매우 비만이거나 혈중 인슐린이 크게 높지 않은 경우에 해당한다.²⁵ 그러나 현재까지의 연구들을 종합해볼 때, metformin은 다낭성 난소 증후군 환자들에게 긍정적인 치료 효과를 나타내는 것으로 생각된다. Metformin의 고안드로겐증에 대한 개선 효과는 뇌하수체의 황체 호르몬 분비 감소, 난소의 남성 호르몬 분비 감소, 부신의 분비 감소 및 SHBG 증가에 의해 나타나는 것으로 생각된다.²⁶

다낭성 난소 증후군 환자에서 월경 주기와 배란, 배란 유도 및 임신에 대한 효과는 매우 긍정적으로 보고되고 있다. 1997년 Velazquez 등은 6개월간 metformin 치료를 받은 다낭성 난소 환자 22명 중 21명에서 생리 주기가 개선되었음을 보고하였고 5주간 투여한 다른 연구에서는 위약을 투여 받은 군에서는 4%에서만 배란 정상화를 확인한 반면 실험군의 경우 34%에서 배란이 정상화되었음을 보고하였다.^{27,28} 2003년 Lord 등은 clomiphene 단독으로 사용한 경우 배란 유도율이

42%인 것에 비하여 metformin과 clomiphene을 병합 투여한 경우 배란 유도율이 76%까지 증가되는 것으로 보고하였다.²⁹ Metformin 치료 후 clomiphene을 사용하는 것은 clomiphene에 효과가 없는 환자군에서도 배란률과 임신률을 향상시키는 것으로 알려졌다 (Table 3).³⁰

Metformin은 plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1)을 정상화를 통해 thrombosis를 억제하고 glycolipin의 증가를 통해 면역 반응을 억제시켜 임신 초기 유산의 확률을 낮추는 효과를 나타낸다.³¹ 또한 다낭성 난소 증후군 환자들이 임신 전부터 지속적으로 metformin을 복용한 경우 임신 전 체중 감소, 인슐린 농도 감소, 인슐린 저항성 개선, testosterone 감소 및 임신 중 인슐린 반응 개선 효과에 의해서 임신성 당뇨의 발생이 감소되는 것으로 보고되고 있다.³² 전반적인 임신률에 대하여 metformin과 clomiphene을 비교하였을 때, metformin이 clomiphene에 비하여 양호한 결과를 보였다 (68.9% vs 34.0%).³³

다낭성 난소 증후군은 배란과 임신 장애 외에도 여러 대사성 질환과 연관되어 심혈관 질환을 증가시키는데 metformin에 의하여 total cholesterol과 LDL cholesterol이 감소된다는 보고들이 있다.³⁴ 그러나 이러한 효과는 아주 미미하다고 하겠다.

Metformin의 투여 기간은 3주에서 6개월까지 다양하다. 하루에 1000–2000 mg을 2–3회 분할하여 투여하는데 주요 부작용으로는 설사, 오심, 복부 불편감 등 가역적인 위장관 관련 문제로 metformin을 복용하는 환자의 약 30%에서 일어난다. 이 때는 시작 용량을 소량

Table 3. Metformin 사용 후 월경 주기, 배란 및 임신의 효과

Author	Duration	Subject	Cycle regularity	Ovulation	Pregnancy
Hoeger (2004)	11	18	-	-	
Kocak (2002)	1	56		Improved	Improved
Fleming (2002)	3	94	Improved	Improved	
Pasquali (2000)	6	20	Improved		
Moggetti (2000)	6	23	Improved	Improved	
Nestler (1998)	1	61	Improved		

(250–500 mg/day)부터 시작하여 서서히 증량하고 증상이 발생하면 그 전 용량으로 감량하여 최소 2주간 증상이 없으면 다시 증량한다.¹⁷ 치명적인 부작용인 lactic acidosis는 최근 FDA의 보고에 의하면 100,000 명의 환자 중 5명에게서 발견되었다고 한다.

Metformin의 금기증으로는 신장 기능이 저하된 경우 (Cr>1.4 mg/dL), 간 질환, 심폐부전, 알코올 남용 등의 병력이 있는 경우이다. FDA category B인 비교적 안전한 약제로 현재까지 태아 독성은 없는 것으로 알려져 있으며 최대 용량을 복용하여도 혈중 농도가 5 µg/mL을 넘지 않는다. 그러나 최근 다낭성 난소 증후군 환자가 임신 기간 동안 metformin을 복용했을 경우 태반을 통과하여 태아에서 높은 혈중 농도를 나타내는 것이 확인되어 장기적 영향에 대한 추가적인 연구가 필요하다는 주장도 있다.³⁵

Thiazolidinedione

Thiazolidinedione 중 제일 처음 개발된 triglitazone은 제2형 당뇨병 환자의 혈당 강하제로서 1997년 미국에서 처음으로 승인을 받은 약물이다. 그러나 간에 대한 부작용으로 인해 현재는 더 이상 생산되지 않고 있으며 그 뒤를 이어 rosiglitazone과 pioglitazone이 개발되어 사용되고 있다. Rosiglitazone과 pioglitazone에 대한 연구는 아직 충분하지 않으나 작용 기전과 효능 등 대부분의 면에서 기존의 troglitazone을 사용하여 연구한 결과가 rosiglitazone과 pioglitazone에도 적용될 수 있을 것으로 생각된다.

본 약물들은 peroxisome proliferators activator receptor (PPAR) agonist로서 PPAR- γ 와 결합한다. PPAR- γ 의 주기능은 free fatty acid oxidation 향상, lipoprotein 농도 조절에 관여하는 여러 유전자 발현 조정 및 염증 반응 감소로 알려져 있다. Rosiglitazone과 pioglitazone은 PPAR- γ 와 결합하여 위와 같은 기전에 의하여 당항상성 (glucose homeostasis)을 조절하는 유전자의 발현을 증가시키고 따라서 말초에서 당의 소비를 증가시키는 작용을 나타낸다.³⁶ Thiazolidinedione은 일

정하게 공복 및 식후 혈당을 낮추는 효과와 함께 유리 지방산 (free fatty acid)의 농도도 감소시킨다.^{37,38} 그 결과 인슐린의 농도가 감소하고 따라서 이 약제들의 인슐린 반응 개선제로서의 효과를 확인할 수 있겠다. 약물 투여후 간과 지방 세포에서 인슐린 반응이 증가되는 것이 확인되었으며 다낭성 난소 증후군 환자에서 thiazolidinedione을 사용한 몇몇 연구 결과 환자들의 체중 감소 동반 없이 안드로겐 농도와 배란률이 향상되었고 인슐린 저항성이 감소하였다.^{39,40} Rosiglitazone을 투여한 연구에서는 testosterone, androstenedione 및 DHEA의 감소와 SHBG의 증가가 확인되었고 2004년 Belli 등은 rosiglitazone이 인슐린 반응성 개선 효과 및 혈중 LH, IGF-1농도 저하와 함께 월경 주기의 개선 효과가 있음을 보고하였다.^{41,42} 2004년 Ortega-Gonzalez 등은 pioglitazone과 metformin를 다낭성 난소 증후군 환자에게 6개월간 투여한 후 결과를 비교하였는데 비만이 있는 다낭성 난소 증후군 환자에서 pioglitazone이 metformin과 유사하게 공복 인슐린 농도와 당부하 검사 2시간 후의 인슐린 농도를 감소시키는 것이 확인되었다.⁴³ 또한 두 제제 모두 다모증 개선과 testosterone 및 androstenedione의 농도를 감소시킨다고 보고하였다. 본 연구는 비만이 있는 다낭성 난소 증후군 환자만을 대상으로 하였기 때문에 모든 환자에게 결과를 적용하기 어려우나 pioglitazone이 metformin에 비하여 공복 인슐린 농도를 더 많이 낮추었기 때문에 인슐린 반응성 개선의 효과가 우월한 것으로 결론 내리고 있다. 최근에는 rosiglitazone을 clomiphene과 같이 사용할 경우 다낭성 난소 증후군 환자의 배란률이 증가된다는 보고가 있다.⁴⁴ Rosiglitazone과 pioglitazone의 배란률에 대한 연구는 충분하지 않으나 metformin과 유사할 것으로 생각된다 (Table 4, Table 5). 그러나 현재까지는 metformin이 검증된 약제라는 점과 체중 증가를 동반하지 않고 값이 싸다는 장점을 갖고 있기 때문에 다낭성 난소 증후군 환자에게 일차적으로 권장되어야 할 약제이다. 최근 metformin에 반응하지 않는 다낭성 난소 증후군 환자의 경우 rosiglitazone을 추가하는 치료법이 배란율을

Table 4. Pioglitazone 사용 후 testosterone, 월경주기 및 배란 효과의 변화

Author	Duration(m)	Subjects(n)	Testosterone	Cycle regularity	Ovulation
Ortega-G (2005)	6	52	Decreased	-	Improved
Brettenthaler (2004)	3	40	Decreased	-	Improved
Guido (2004)	6	11	-	-	-
Romualdi (2003)	4	18	-	Improved	-

Table 5. Rosiglitazone 사용 후 testosterone, 월경주기, 배란 효과 및 인슐린 저항성의 변화

Author	Duration(m)	Subjects(n)	Testosterone	Cycle regularity	Ovulation	Insulin resistance
Dereli (2005)	32	40	Decreased	Improved	Improved	Decreased
Sepilian (2005)	6	12	Decreased	Improved	Improved	Decreased
Tarken (2005)	31	12	Decreased	Decreased	-	-
Baillargeon (2004)	6	100	Decreased	Improved	-	-
Belli (2004)	3	24	Decreased	Improved	Improved	-
Ghazeeri (2003)	2	25	Decreased	Improved	Decreased	-

높인다는 보고가 있으나 임상적 응용을 위해서는 추후 더 많은 연구들이 있어야 할 것으로 사료된다.⁴⁵

그 외에 다낭성 난소 증후군에서 인슐린 반응성을 개선시키는 기능을 갖는 것으로 알려진 약제로는 diazoxide, acarbose, somatostatin analog 그리고 D-Chiro-inositol 등이 있다. 이 약제들의 임상적인 활용은 활발하지 않거나 상용화 단계에 있지만 인슐린 반응 개선과 배란률을 향상시키는 효과가 있는 것으로 보고되고 있다.⁴⁶

결 론

다낭성 난소 증후군은 그 병태 생리가 정확하기 밝혀 지지는 않았으나 고안드로겐증과 고인슐린혈증이 질병 발생에 중심적 역할을 하는 것은 분명하다. 따라서 인슐린에 대한 저항성을 감소시키는 것이 다낭성 난소 증후군의 치료에 매우 중요한 것으로 생각된다.

다낭성 난소 증후군 환자에서 인슐린 저항성이 나타나는 것은 인슐린 수용체의 serine phosphorylation이

주된 원인인 것으로 알려져 있고 그 결과 인슐린의 작용이 저하되고 glycogen의 이동 장애가 생긴다. 인슐린 저항성 측정 방법으로는 HOMA와 QUICKI 방법이 정확한 것으로 알려져 있으나 75 g 구강 당부하 검사가 가장 간편한 방법이다. 다낭성 난소 증후군에서 인슐린 저항성 개선 효과를 보이는 대표적인 약제는 metformin으로 주요 기전은 간에서 포도당 합성을 억제하는 것이다. Metformin은 고안드로겐혈증 및 인슐린 반응성을 개선시켜 체중 감소를 비롯하여 월경주기, 배란율 및 임신률의 개선 효과를 갖는다. Metformin과 함께 다낭성 난소 증후군 환자에서 인슐린 반응 개선제의 효과를 가진 thiazolidinedione은 triglitazone의 생산이 중단된 이후 rosiglitazone과 pioglitazone이 사용되고 있다. 이 약제들은 다낭성 증후군 환자에서 testosterone와 androstendione의 농도를 감소시키는 효과 및 인슐린 저항성을 개선시키는 효과가 확인되어 metformin과 유사한 인슐린 반응 개선 효과를 보이는데 배란율이나 임신율에서도 비슷한 결과를 기대할 수 있을 것으로 생각된다.

참고문헌

- Stein IF, Levental ML. Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries. *Am J Obstet Gynecol* 1935; 29: 181-91.
- The Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2004; 81: 19-25.
- Kalro BN, Loucks TL, Berga SL. 2001 Neuromodulation in polycystic ovary syndrome. *Obstet Gynecol Clin North Am* 28: 35-62.
- Nelson VL, Legro RS, Strauss JF III, McAllister JM. Augmented androgen production is a stable steroidogenic phenotype of propagated theca cells from polycystic ovaries. *Mol Endocrinol* 1999; 13: 946-57.
- Barbieri RL, Smith S, Ryan KJ. The role of hyperinsulinemia in the pathogenesis of ovarian hyperandrogenism. *Fertil Steril* 1998; 50: 197-212.
- Burghen GA, Givens JR, Kitabchi AE. Correlation of hyperandrogenism with hyperinsulinism in polycystic ovarian disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1980; 50: 113-6.
- Dunaif A, Segal KR, Futterweit W, Dobrjansky A. Profound peripheral insulin resistance, independent of obesity, in polycystic ovary syndrome. *Diabetes* 1989; 38: 1165-74.
- Meirow D, Yossepowitch O, Rosler A, Brzezinski A, Schenker JG, Laufer N, Raz I. Insulin resistant and non-resistant polycystic ovary syndrome represent two clinical and endocrinological subgroups. *Hum Reprod* 1995; 10: 1951-6.
- Carmina E, Legro RS, Stamets K, Lowell J, Lobo RA. Difference in body weight between American and Italian women with polycystic ovary syndrome: influence of the diet. *Hum Reprod* 2003; 18: 2289-93.
- Gennarelli G, Rovei V, Novi RF, Holte J, Bongioanni F, Revelli A. Preserved insulin sensitivity and beta-cell activity, but decreased glucose effectiveness in normal-weight women with the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 3381-6.
- Considine RV, Caro JF. Protein kinase C: mediator or inhibitor of insulin action? *J Cell Biochem* 1993; 52: 8-13.
- Kruszynska YT, Olefsky JM. Cellular and molecular mechanism of non-insulin dependent diabetes mellitus. *J Invest Med* 1996; 44: 413-28.
- Dunaif A, Xia J, Book CB. Excessive insulin receptor serine phosphorylation in cultured fibroblasts and in skeletal muscle. A potential mechanism for insulin resistance in the polycystic ovary syndrome. *J Clin Invest* 1995; 96: 801-10.
- Zhang LH, Rodriguez H, Ohno S, Miller WL. Serine phosphorylation of human p450c17 increases 17,20-lyase activity: implications of adrenarche and the polycystic ovary syndrome. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995; 92: 10619-23.
- Tsilchorozidou T, Overton C, Conay GS. The pathophysiology of polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2004; 60: 1-17.
- Dunaif A, Wu X, Lee A, Diamanti-Kandarakis E. Defects in insulin receptor signaling in vivo in the polycystic ovary syndrome (PCOS). *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2001; 281: 392-9.
- 박원일. 다낭성 난소 증후군 환자에 대한 인슐린 강화제 요법. 대한불임학회 제48차 춘계학술대회 2005 Jun 3; Seoul, Korea: 2005. p89-96.
- Kauffman RP, Baker VM, Dimarino P, Gimpel T, Catracane VD. Polycystic ovarian syndrome and insulin resistance in white and Mexican American women: a comparison of two distinct population. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 187: 1362-9.
- Stumvoll M, Nurjhan N, Perriello G, Dailey G, Gerich JE. Metabolic effects of metformin in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1995; 333: 550-4.
- Sarabia V, Lam L, Burdett E, Leiter LA, Klip A. Glucose transport in human skeletal muscle cells in culture. Stimulation by insulin and metformin. *J Clin Invest* 1992; 90: 1386-95.
- Matthaei S, Hamann A, Klein HH, Benecke H, Kreymann G, Flier JS, Greten H. Evidence that metformin increases insulin-stimulated glucose transport by potentiating insulin-induced translocation of glucose transporters from an intracellular pool to the cell surface in rat adipocytes. *Horm Metab Res Suppl* 1992; 26: 34-41.
- Stith BJ, Woronoff K, Wiernsperger N. Stimulation of the intracellular portion of the human insulin receptor by the antidiabetic drug metformin. *Biochem Pharmacol* 1998; 55: 533-6.
- Morin-Papunen LC, Vauhkonen I, Koivunen RM, Ruokonen A, Tapanainen JS. Insulin sensitivity, insulin secretion, and metabolic and hormonal parameters in healthy women and women with polycystic ovarian syndrome. *Hum Reprod* 2000; 15: 1266-74.
- Acbay O, Gundogdu S. Can metformin reduce insulin resistance in polycystic ovary syndrome? *Fertil Steril* 1996; 65: 946-9.
- Ehrmann DA, Cavaghan MK, Imperial J, Sturis J, Rosenfield RL, Polonsky KS. Effects of metformin on insulin secretion, insulin action, and ovarian steroidogenesis in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 524-30.
- De Leo V, la Marca A, Ditto A, Morgante G, Cianci A. Effects of metformin on gonadotropin-induced ovulation in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 1999; 72: 282-5.
- Velazquez E, Acosta A, Mendoza SG. Menstrual cyclicity after metformin therapy in polycystic ovary syndrome. *Obstet Gynecol* 1997; 90: 392-5.
- Nestler JE, Jakubowicz DJ, Evans WS, Pasquali R. Effects of metformin on spontaneous and clomiphene-induced ovulation in the polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 1998; 338: 1876-80.
- Lord JM, Flight IH, Norman RJ. Metformin in polycystic ovary syndrome: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2003 Oct; 327: 951-3.
- Vandermolen DT, Ratts VS, Evans WS, Stovall DW, Kauma SW, Nestler JE. Metformin increases the ovulatory rate and pregnancy rate from clomiphene citrate in patients with polycystic ovary syndrome who are resistant to clomiphene citrate alone. *Fertil Steril* 2001; 75: 310-5.
- Glueck CJ, Awadalla SG, Phillips H, Cameron D, Wang P, Fontaine RN. Polycystic ovary syndrome, infertility, familial thrombophilia, familial hypofibrinolysis, recurrent loss of in vitro fertilized embryos, and miscarriage. *Fertil Steril* 2000; 74: 394-7.
- Glueck CJ, Wang P, Kobayashi S, Phillips H, Sieve-Smith L. Metformin therapy throughout pregnancy reduces the development of gestational diabetes in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2002; 77: 520-5.
- Palomba S, Orio F Jr, Falbo A, Manguso F, Russo T, Cascella T.

- Prospective parallel randomized, double-blind, double-dummy controlled clinical trial comparing clomiphene citrate and metformin as the first-line treatment for ovulation induction in nonobese anovulatory women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 4068-74.
34. Ibanez L, Valls C, Ferrer A, Marcos MV, Rodriguez-Hierro F, de Zegher F. Sensitization to insulin induces ovulation in nonobese adolescents with anovulatory hyperandrogenism. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 3595-8.
 35. Vanky E, Zahlsen K, Spigset O, Carlsen SM. Placental passage of metformin in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2005; 83: 1575-8.
 36. Tafuri SR. Troglitazone enhances differentiation, basal glucose uptake, and Glut1 protein levels in 3T3-L1 adipocytes. *Endocrinology* 1996; 137: 4706-12.
 37. Nolan JJ, Ludvik B, Beardsen P, Joyce M, Olefsky J. Improvement in glucose tolerance and insulin resistance in obese subjects treated with troglitazone. *N Engl J Med* 1994; 331: 1188-93.
 38. Miyazaki Y, Glass L, Triplitt C, Matsuda M, Cusi K, Mahankali A. Effect of rosiglitazone on glucose and non-esterified fatty acid metabolism in Type II diabetic patients. *Diabetologia* 2001; 44: 2210-9.
 39. Hasegawa I, Murakawa H, Suzuki M, Yamamoto Y, Kurabayashi T, Tanaka K. Effect of troglitazone on endocrine and ovulatory performance in women with insulin resistance-related polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 1999; 71: 323-7.
 40. Ehrmann DA, Schneider DJ, Sobel BE, Cavaghan MK, Imperial J, Rosenfield RL. Troglitazone improves defects in insulin action, insulin secretion, ovarian steroidogenesis, and fibrinolysis in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 2108-16.
 41. Ghazeeri G, Kutteh WH, Bryer-Ash M, Haas D, Ke RW. Effect of rosiglitazone on spontaneous and clomiphene citrate-induced ovulation in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2003; 79: 562-6.
 42. Belli SH, Graffigna MN, Oneto A, Otero P, Schurman L, Levalle OA. Effect of rosiglitazone on insulin resistance, growth factors, and reproductive disturbances in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2004; 81: 624-9.
 43. Ortega-Gonzalez C, Luna S, Hernandez L, Crespo G, Aguayo P, Arteaga-Troncoso G. Responses of serum androgen and insulin resistance to metformin and pioglitazone in obese, insulin-resistant women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 1360-5.
 44. Lv L, Liu Y. Effect of rosiglitazone on endocrine, metabolism and ovulatory performance in patients with polycystic ovary syndrome and insulin resistance. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci* 2004; 24: 480-2.
 45. Baillargeon JP, Jakubowicz DJ, Iuorno MJ, Jakubowicz S, Nestler JE. Effects of metformin and rosiglitazone, alone and in combination, in nonobese women with polycystic ovary syndrome and normal indices of insulin sensitivity. *Fertil Steril* 2004; 82: 893-902.
 46. Fulghesu AM, Ciampelli M, Muz G, Belosi C, Selvaggi L, Ayala GF. N-acetyl-cysteine treatment improves insulin sensitivity in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2002; 77: 1128-35.

= 국문초록 =

무배란과 고안드로겐증을 특징으로 하는 내분비 질환인 다낭성 난소 증후군은 전체 가임기 여성의 약 5-10%에서 볼 수 있다. 발생 기전이 정확하게 밝혀져 있지는 않으나 여러 가지 임상 증상을 나타내는 증후군으로서 무배란성 불임과 만성 고안드로겐증 및 인슐린 저항의 흔한 원인이 되고 있다. 인슐린 저항성은 진단 기준에는 속하지는 않으나 다낭성 난소 증후군의 발생 및 치료와 밀접한 연관성을 가지고 있는 것으로 알려져 있다. 인슐린에 의한 지속적인 자극으로 인하여 난소에서 스테로이드 합성이 증가하게 되고 성호르몬 결합 단백질의 감소와 연관되어 고안드로겐증 등 병리적 상태가 유발된다. 최근 metformin이나 thiazolidinedione과 같은 인슐린 반응 개선제를 투여한 경우 배란 유도 및 월경 주기 정상화에 도움이 된다는 보고들이 있다. 다낭성 증후군과 인슐린 저항성의 관계에 대한 정확한 이해를 통하여 더욱 효과적인 다낭성 증후군의 치료에 기여할 수 있겠다.

중심단어: 다낭성 난소 증후군, 고안드로겐증, 인슐린 저항성, 인슐린 반응 개선제